



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1538897** **A3**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

(51) 5 C 07 D 471/04 // A 61 K 31/54  
(C 07 D 471/04, 221:00, 215:22)

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

29390

11017 U.S. PRO  
10/087756  
03/04/02

(21) 4028796/23-04

(22) 15.01.87

(31) P 3601567.9

(32) 21.01.86

(33) DE

(46) 23.01.90. Бюл. № 3

(71) Байер АГ (DE)

(72) Уве Петерсен, Клаус Гроге,  
Томас Шенке, Германн Гагеманн,  
Ганс-Йоахим Цейлер и Карл Георг Мет-  
цгер (DE)

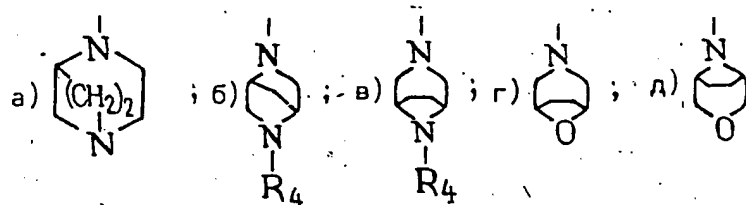
(53) 547.831.9.07(088.8)

(56) Патент Великобритании № 2085875,  
кл. C 07 D 401/04, опублик. 06.05.82.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
ХИНОЛИН- ИЛИ НАФИРИДИНКАРБОНОВОЙ  
КИСЛОТЫ ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ  
СОЛЕЙ, ИЛИ ИХ ГИДРАТОВ

(57) Изобретение касается производ-  
ных хинолин- или нафтиридинкарбоно-  
вой кислоты, в частности соединений...

общей формулы:  $\text{CH}=\text{CX}_1-\text{CR}_3=\text{A}-\text{C}=\text{C}(\text{O})-$   
 $-\text{C}[\text{C}(\text{O})-\text{OR}_2]=\text{CH}-\text{NR}_1$ , где  $\text{R}_1$ -этил, ци-  
клопропил, метиламино, 4-фторфенил,  
2,4-дифторфенил;  $\text{R}_2$ -H или этил;  $\text{R}_3$ -  
не-, или одно-, или дизамещенный ра-  
дикал.



$\text{R}_4$ -CH<sub>3</sub>, бензил;  $\text{X}_1$ -F или NO<sub>2</sub>, A -  
азот или CR<sub>5</sub> при R<sub>5</sub>=H, F, Cl, NO<sub>2</sub>; или  
R<sub>1</sub> и A = -O-CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>), причем ес-  
ли  $\text{X}_1$ =F; R<sub>2</sub>=H и A=CF или N, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
или циклопропил, или R<sub>6</sub> с R<sub>1</sub>=  
= -O-CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)-, то R<sub>3</sub>≠радикалу  
"б"; если  $\text{X}_1$ =F, R<sub>2</sub>=H A = -CH-, -CCl-,  
-CF-, или A и R<sub>1</sub>= -O-CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>), то  
R<sub>3</sub>≠радикалу "б" или "д" с R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>,  
или их кислотнo-аддитивных солей или  
гидратов, обладающих антибактериаль-  
ным действием, что может быть исполь-

зовано в медицине. Синтез ведут из  
соединения общей ф-лы, где вместо R<sub>3</sub>  
находится галоид, который обрабаты-  
вают R<sub>3</sub>H или его гидро- или дигидро-  
хлоридом, при необходимости, в при-  
сутствии кислотосвязывающего средст-  
ва с последующим выделением целевого  
продукта в свободном виде или в виде  
необходимых солей или гидратов. Новые  
соединения имеют улучшенную антибак-  
териальную активность. 1 табл.

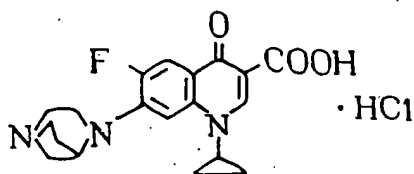
Изобретение относится к способу  
получения новых соединений с антибак-  
териальным действием, в частности к

способу получения производных хино-  
лин- или нафтиридинкарбонoвой кисло-  
ты.

(19) **SU** (11) **1538897** **A3**

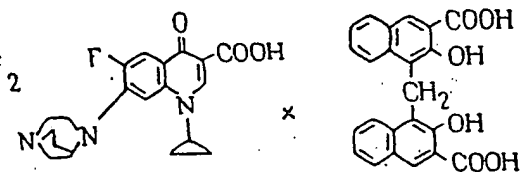
Целью изобретения является способ получения новых производных хинолин-или нафтиридинкарбоновой кислоты с улучшенной антибактериальной активностью.

#### Пример 1.



К 8,1 г (30 ммоль) 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в 60 мл ацетонитрила и 90 мл диметилформамида прибавляют 3,4 г (30 ммоль) 1,4-дизабисцикло[3,2,1] октана и 6,6 г (59 ммоль) 1,4-дизабисцикло[2,2,2] октана и в течение 6 ч нагревают с обратным холодильником. После охлаждения смесь сгущают, остаток перемешивают с водой и нерастворенный бетаин отсасывают (т.пл. приблизительно начиная с 258°C, разложение). Бетаин горячо растворяют в 5 мл концентрированной соляной кислоты, фильтруют, прибавляют 40 мл этанола и охлаждают льдом. Выделившийся гидрохлорид отсасывают, промывают этанолом и высушивают. Получают 5,3 г (45% теории) гидрохлорида 1-циклопропил-7-(1,4-дизабисцикло[3,2,1] окт-4-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с т.пл. 322°C (разложение).

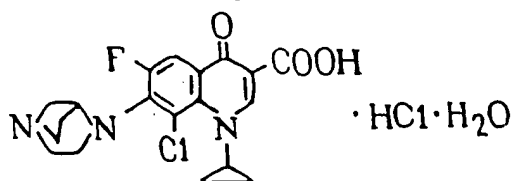
#### Пример 2.



3,3 г (9,2 ммоль) 1-циклопропил-7-(1,4-дизабисцикло[3,2,1] окт-4-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (бетаин из примера 1) и 1,8 г (4,6 ммоль) эмбоновой кислоты в 35 мл простого гликольмонометилового эфира в течение 4 ч нагревают с обратным холодильником. Суспензию охлаждают, кристаллы отсасывают, промывают этанолом и высушивают в вакууме при 120°C. Получают 4,7 г гемизембоната 1-циклопропил-7-(1,4-дизабисцикло[3,2,1] окт-4-

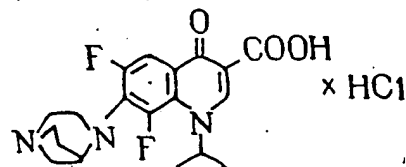
-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с т.пл. начиная с 217°C (разложение).

#### Пример 3.



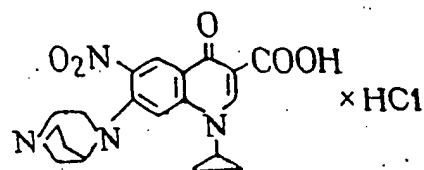
По методике примера 1, используя в качестве исходного 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту, получают гидрат гидрохлорида 8-хлор-1-циклопропил-7-(1,4-дизабисцикло[3,2,1] окт-4-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с т.пл. 310°C (разложение).

#### Пример 4.



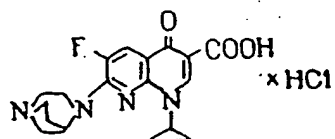
По примеру 1, используя в качестве исходного 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту, получают гидрохлорид 1-циклопропил-7-(1,4-дизабисцикло[3,2,1] окт-4-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с т.пл. >310°C, разложение (начиная приблизительно с 260°C вещество медленно становится темным).

#### Пример 5.



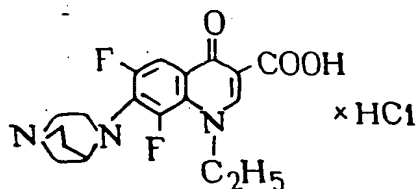
Повторяют пример 1, исходя из 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтгидрин-3-карбоновой кислоты. Получают гидрохлорид 1-циклопропил-7-(1,4-дизабисцикло[3,2,1] окт-4-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтгидрин-3-карбоновой кислоты с т.пл. 303-307°C (разложение).

#### Пример 6.



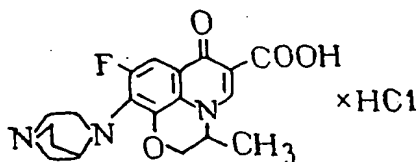
Повторяют пример 1, исходя из 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтгидрин-3-карбоновой кислоты. Получают гидрохлорид 1-циклопропил-7-(1,4-диазабикло [3,2,1] окт-4-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтгидрин-3-карбоновой кислоты с т.пл. >300°C (разложение).

Пример 7.



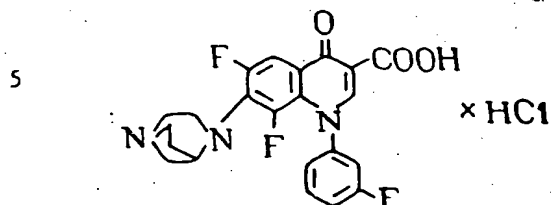
Повторяют пример 1, исходя из 1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты. Получают гидрохлорид 7-(1,4-диазабикло [3,2,1] окт-4-ил)-1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с т.пл. 308-312°C (разложение).

Пример 8.



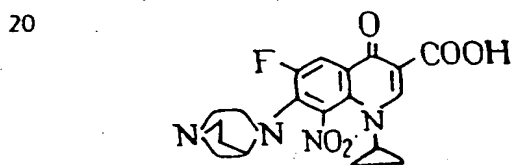
К смеси 2,8 г (10 ммоль) 9,10-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7Н-пиридо [1,2,3-de] [1,4] бензоксазин-6-карбоновой кислоты и 1,2 г (10,7 ммоль) 1,4-диазабикло [3,2,1] -октана в 25 мл диметилсульфоксида прибавляют 2,2 г (20 ммоль) 1,4-диазабикло [2,2,2] октана и в течение 5 ч греют при 120°C. Смесь сгущают в вакууме, остаток смешивают с 40 мл ацетонитрила, нерастворенный остаток отсасывают и очищают путем хроматографии на силикагеле с помощью дихлорметана, метанола и 20%-ного аммиачного раствора в соотношении 2:4:1 в качестве разбавителя. Выделяют 1,2 г твердого продукта, который растворением в 8 мл полуконцентрированной соляной кислоты и осаждением при помощи 30 мл этанола переводят в гидрохлорид. Выход: 1,1 г гидрохлорида 10-(1,4-диазабикло [3,2,1] окт-4-ил)-9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7Н-пиридо [1,2,3-de] [1,4] -бензоксазин-6-карбоновой кислоты, т.пл. 355°C (разложение). Начиная с 290°C гидрохлорид становится более темным.

Пример 9.



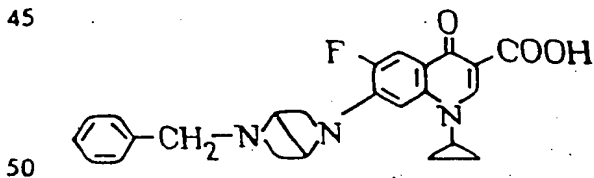
Повторяют пример 1, исходя из 6,7,8-трифтор-1-(4-фторфенил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты. Получают гидрохлорид 7-(1,4-диазабикло [3,2,1] окт-4-ил)-6,8-дифтор-1-(4-фторфенил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, т.пл. 310-314°C (разложение).

Пример 10.



К 2,0 г (6 ммоль) 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-нитро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в смеси из 10 мл ацетонитрила и 25 мл диметилформамида прибавляют 0,7 г (6 ммоль) 1,4-диазабикло [2,2,2] октана и 0,7 г (6 ммоль) 1,4-диазабикло [3,2,1] октана и в течение 2 ч нагревают с обратным холодильником. Затем сгущают и прибавляют воду. Охлаждая льдом, дают выкристаллизоваться, отсасывают, промывают водой и высушивают. Выход: 1 г (41% теории) 1-циклопропил-7-(1,4-диазабикло [3,2,1] окт-4-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-8-нитро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, т.пл. 215-232°C (разложение).

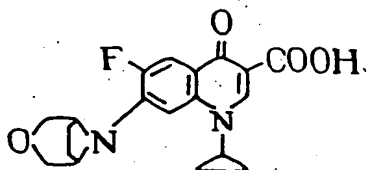
Пример 11.



530 мг (2 ммоль) 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в 4 мл ацетонитрила и 6 мл диметилформамида вместе с 530 мг (2 ммоль) 2-бензил-2,5-диазабикло [2,2,1] гептан-дигидрохлорида и 880 мг (7,9 ммоль) 1,4-дизабикло [2,2,2] октана в течение

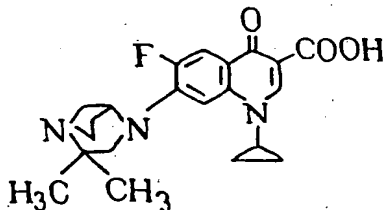
Повторяют пример 16, исходя из гидрохлорида 8-окса-3-аза-бицикло-[3,2,1] октана, причем получают 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(8-оксо-3-аза-бицикло [3,2,1] окт-3-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с т.пл. 272-275°C (разложение) (из гликольмонометилового эфира).

Пример 18.



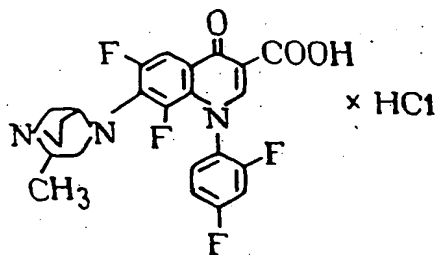
Повторяют пример 16, исходя из гидрохлорида 3-окса-8-аза-бицикло-[3,2,1] октана. Получают 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-оксо-8-аза-бицикло [3,2,1] окт-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с т.пл. 283-284°C, разложение (из гликольмонометилового эфира).

Пример 19.



Повторяют пример 16, исходя из 2,2-диметил-1,4-диазабицикло-[3,2,1] октана. Получают 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(2,2-диметил-1,4-диазабицикло [3,2,1] окт-4-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с т.пл. 242-246°C (разложение).

Пример 20.

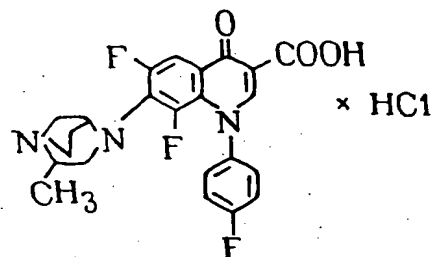


К 3,37 г (10 ммоль) 6,7,8-трифтор-1-(4-фтор-фенил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в 30 мл диметилсульфоксида прибавляют 2,7 г (24 ммоль) 1,4-диазабицикло [2,2,2] октана и 2,1 г (17 ммоль) 2-метил-1,4-диазабицикло [3,2,1] октана и в течение 2 ч нагревают до 140°C. Рас-

творитель в высоком вакууме отгоняют и к остатку прибавляют воду (рН 7).

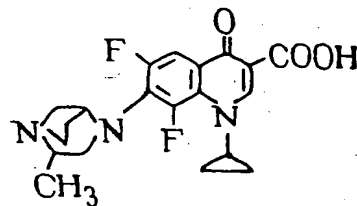
Затем добавлением полуконцентрированной соляной кислоты устанавливают значение рН 7, прибавляют одинаковый объем этанола и гидрохлорид отсасывают. После перекристаллизации из воды/этанола получают 2,5 г гидрохлорида 6,8-дифтор-1-(4-фтор-фенил)-1,4-дигидро-7-(2-метил-1,4-диазабицикло [3,2,1] окт-4-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с т.пл. 325-330°C (разложение).

Пример 21.



3,5 г (10 ммоль) 6,7,8-трифтор-1-(2,4-дифтор-фенил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в 30 мл диметилсульфоксида вместе с 2,7 г (24 ммоль) 1,4-диазабицикло [2,2,2] октана и 2,1 г (17 ммоль) 2-метил-1,4-диазабицикло [3,2,1] октана в течение 2 ч греют при 140°C. Перерабатывают согласно примеру 20. После перекристаллизации из воды получают 1,1 г гидрохлорида 6,8-дифтор-1-(2,4-дифторфенил)-1,4-дигидро-7-(2-метил-1,4-диазабицикло [3,2,1] окт-4-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с т.пл. 278-280°C (разложение).

Пример 22.



Повторяют пример 16, исходя из 2,8 г (10 ммоль) 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты. Получают 1,3 г 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(2-метил-1,4-диазабицикло [3,2,1] окт-4-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с т.пл. 239-242°C, разложение (из простого гликольмонометилового эфира).

Аналогично получают соединение сложный этиловый эфир 1-циклопропил-7-(1,4-дизабицикло-[3,2,1] окт-4-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, с т.пл. 196-199°C (пример 23).

Биологический опыт. Определение минимальной концентрации торможения (МКТ).

Растворы исследуемых соединений различных концентраций смешивают с жидкой агаровой средой и вливают в чашки, после чего чашки заражают указанными в таблице бактериями. При этом определяют ту концентрацию исследуемого соединения, которая обеспечивает торможение образования видимых колоний бактерий в течение 24 ч.

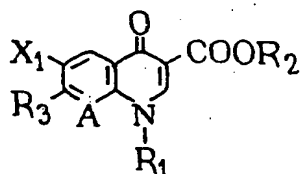
Исследуемые соединения, бактерии и результаты опыта сведены в таблицу.

В качестве сравнения использовано известное антибактериальное средство - 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1,4-дизабицикло[3,2,2]нон-4-ил)-3-хинолинкарбоновая кислота (патент СССР к заявке № 4028142/04, кл. С 07 D 487/18, 18.09.85).

Как видно из таблицы, новые производные хинолин- или нафтиридинкарбоновой кислоты по сравнению со структурным аналогом, обладают улучшенной антибактериальной активностью.

#### Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных хинолин- или нафтиридинкарбоновой кислоты общей формулы

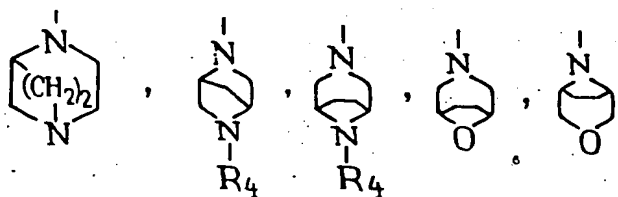


где  $R_1$  - этил, циклопропил, метиламино, 4-фторфенил, 2,4-дифторфенил;

$R_2$  - водород, этил;

$R_3$  - в кольцевой системе незамещенный или одно- или двукратно замещенный метилом радикал формулы

5



10

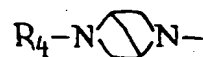
где  $R_4$  - метил или бензил;

$X_1$  - фтор или нитро;

A - атом азота или C- $R_5$ , где  $R_5$  - водород, фтор, хлор или нитрогруппа, или совместно с  $R_1$  может образовывать мостик, имеющий структуру  $-O-CH_2-CH-CH_3$ ,

причем, если  $X_1$  - фтор,  $R_2$  - водород и A - CF или N,  $R_1$  - этил или циклопропил, или  $R_5$  с  $R_1$  образует мостик со структурой  $-O-CH_2-CH-CH_3$ , то  $R_3$  не может означать радикал

20



25

или, если  $X_1$  - фтор,  $R_2$  - водород, A -  $-CH-$ ,  $CCl$ ,  $CF$ , или совместно с  $R_1$  может образовывать мостик, имеющий структуру  $-O-CH_2-CH-CH_3$ , то  $R_3$  не может означать радикал

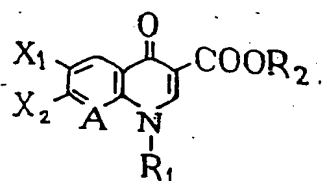
30



35

или их кислотно-аддитивных солей или их гидратов, отличающихся тем, что соединение общей формулы

40



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X_1$  и A имеют указанные значения;

45

$X_2$  - галоид,

подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



50

где  $R_3$  имеет указанные значения, или с его гидро- или дигидрохлоридом при необходимости в присутствии связывающего кислоту средства, с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде кислотно-аддитивных солей или их гидратов.

Минимальная концентрация торможения, (мкг/мл),

Исследуемое соединение согласно примеру	E.coli 455/7	Providencia 12052	Staphylo- coccus aureus FK 422	Staphylo- coccus aureus 1756	Staphylococcus aureus 133	Streptococcus faecae 27101	Streptococcus faecae 9790	Pseudomonas serug.W.
1	2	-	0,25	0,25	0,125	0,25	0,25	0,5
3	0,5	8	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,125
4	0,5	8	0,125	0,06	0,06	0,125	0,25	0,5
5	0,08	4	0,05	0,05	0,35	0,03	0,20	0,125
7	0,15	3	0,35	0,12	0,25	0,015	0,35	0,250
8	0,19	7	0,07	0,20	0,06	0,010	0,08	0,25
9	0,15	4	0,17	0,15	0,38	0,25	0,06	0,30
10	0,35	13	0,09	0,15	0,07	0,05	0,16	0,40
11	0,4	15	0,30	0,10	0,07	0,30	0,26	0,15
12	4	16	0,125	0,125	0,125	0,10	0,125	0,5
14	0,5	6	0,20	0,30	0,012	0,040	0,250	0,25
16	0,32	4	0,35	0,25	0,12	0,030	0,125	0,315
17	0,38	6	0,06	0,20	0,10	0,015	0,038	0,050
18	0,45	9	0,05	0,15	0,18	0,20	0,35	0,40
21	0,39	17	0,12	0,10	0,38	0,25	0,20	0,20
22	0,15	15	0,20	0,12	0,30	0,20	0,15	0,15
Сравнительный	3	22	1	1	1	1	1	0,5

1538897

14